

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE 176

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Janine CHAMBONNET-LESUR

Née le 24 Décembre 1911 à Roubaix (Nord)

30 JUIN 1942

Présentée et soutenue publiquement le 19

Contribution à l'Etude des Accidents Nerveux au Cours du Barbiturisme Chronique

(A propos d'un Syndrome Cerebello-Spasmodique
d'une Pseudo-Sclérose en Plaques).

Président : M. le Professeur TROISIER.

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Janine CHAM BONNET-LESUR

Née le 24 Décembre 1911 à Roubaix (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 19

Contribution à l'Etude des Accidents Nerveux au Cours du Barbiturisme Chronique

(A propos d'un Syndrome Cerebello-Spasmodique
d'une Pseudo-Sclérose en Plaques).

Président : M. le Professeur TROISIER

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

—
1942

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	GASTINEL
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	PASTEUR - VALLE- RY - RADOT
Pathologie chirurgicale	QUENU
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	HARVIER.
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encé- phale	Robert DEBRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LAIGNEL-LAVASTINI
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ MONDOR
	{ GOSSET.
	{ CADENAT
Clinique ophtalmologique	{ LENORMANT.
Clinique urologique	{ VELTER
	{ CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ PORTES
Clinique gynécologique	{ LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	{ LEVEUF
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ LEMAITRE.
Clinique propédeutique	{ BROCC
Clinique de la Tuberculose	{ M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	{ TROISIER
Clinique cardiologie	{ MATHIEU.
	{ DONZELOT
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	{ Clovis VINCENT.
	{ N...
Professeurs sans chaire	{ HAZARD
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 JAYLE. Chimie

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 HUGUENIN Anatomie-Pathol.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIER Obstétrique.
 PIÉDELIEVRE ... Médecine légale.
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		de GAUDART	
LAROCHE (G.)....		d'ALLAINES..	
LIAN		MOULONGUET ...	
MOREAU		MOURE	
SÉZARY			
MM.	Clinique obstétricale.		
ECALLE			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educacion physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

le Docteur PIERRE CHAMBONNET

En témoignage de ma profonde tendresse.

A MA FILLE CHRISTINE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

trop précocement séparé de nous, en gage de ma filiale affection.

A MA MERE

qui m'a entourée de toute sa tendresse et qui m'a permis d'embrasser cette carrière, je suis particulièrement heureuse de dédier cette thèse et tiens à lui exprimer ici toute ma reconnaissance et mon tendre attachement.

A MON FRERE ANDRE

actuellement prisonnier, qui m'a toujours si paternellement et affectueusement conseillée, en remerciement de tout ce qu'il a fait pour moi.

A MON FRERE JACQUES

actuellement prisonnier. Mon si cher camarade.

A MES SŒURS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

à qui j'aurais tant voulu pouvoir remettre cet ouvrage et lui dire combien je l'estimais et l'aimais.

A MA BELLE-MERË

qui m'a accueillie si affectueusement.

A MA TANTE YVONNE VANDENDRIESSCHE

en témoignage de ma profonde amitié.

AU DOCTEUR HENRI SERVIERES

« Notre ami ».

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

LAIGNEL-LAVASTINE

*que je tiens à remercier de l'honneur
qu'il veut bien me faire en présidant
cette thèse.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS.

Monsieur le Professeur LENORMANT.

Monsieur le Professeur WILMOTH.

Monsieur le Professeur CARNOT.

Monsieur le Docteur BOIDIN.

Monsieur le Professeur OMBREDANNE.

Monsieur le Professeur HARVIER.

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur GOUGEROT.

Monsieur le Professeur GUILLAIN.

Monsieur le Professeur LEMIERRE.

Monsieur le Docteur LEVANT.

AUX DOCTEURS

PARIENTE, WAGNER, SICARD, MAURIN

SAUGUES

les médecins et chirurgiens des hôpitaux d'Oran

qui furent pour moi des guides excellents et si bienveillants au cours de mon internat, en témoignage de toute ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE
DE MADAME LA SUPERIEURE
SŒUR JEANNE DE VALOIS

AUX SŒURS HOSPITALIERES

*dont j'ai pu apprécier le constant dé-
vouement.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT
BERNAL R, CHASSAING, LECA, FIESCHI,
GRAVIER, BERNAL L., CEAUX, LE MEN,
HYPEAU, M^{lle} RECLARD, KARA, TEBBAL

A MES CAMARADES D'ETUDES

AVANT-PROPOS

Si les cas d'intoxication aiguë par les dérivés barbituriques s'avèrent plus rares depuis la réglementation intervenue dans la vente de ces produits, il est par contre fréquent d'observer encore des accidents dus à l'emploi prolongé dans un but thérapeutique des dérivés de la malonylurée

De très nombreuses observations ont été rapportées au cours de ces nombreuses années. Les accidents cutanés sont parmi les plus fréquents : MAILLARD a observé de nombreuses éruptions rubéoliformes ou scarlatiniformes au cours du traitement de l'épilepsie par le gardénal (phényl-éthyl-malonylurée) par le rutional; d'autres accidents cutanés ont été décrits après l'emploi dans un but thérapeutique du dial (dialylmalonylurée) ou du véronal (diéthylmalonylurée).

Au cours du barturisme chronique, d'autres manifestations ont été observées.

BERIEL et BARBIER, de Lyon ont décrit, sous le nom de rhumatisme gardénalique des observations de rhumatisme douloureux et ankylosant, sans lésion osseuse radiologiquement visible; Louis RA-

MOND consacrait à ce thème un article récent dans la presse médicale.

D'autres auteurs ont décrit des syndromes cardiaques, pulmonaires, oculaires au cours du barbiturisme; à la vérité il s'agissait presque toujours d'intoxication aiguë, mais ces syndromes ont pu persister assez longtemps; véritables séquelles sur la gravité desquelles plusieurs opinions s'affrontent (SERINGE, ZWILLINGER et TROTOT).

A propos d'une malade que nous avons eu l'occasion de voir, nous étudierons plus longuement les troubles nerveux et les troubles psychiques du barbiturisme chronique, ils sont parmi les plus fréquents.

TARDIEU, LE GUILLANT, LOGRE, FLANDIN, ont bien étudié ces accidents, mais ils ont insisté surtout sur les manifestations psychiques.

Dans plusieurs observations, on a noté l'existence de signes de la série pyramidale. STEWART, Mac NAUGHTON a rapporté deux cas d'hémiplégie transitoire. Plusieurs auteurs ont noté la présence d'un signe de Babinski au cours de comas barbituriques.

Les troubles sensoriels et les troubles cérébelleux ont été également bien étudiés. MUSSIO-FOURNIER et ses collaborateurs ont rapporté un syndrome parkinsonien avec troubles mentaux.

En 1910, SOWDEN signalait l'existence de nystagmus et FREMEL et HERSCHMANN confirmaient plus tard ces faits.

LOGRE a insisté sur les caractères spéciaux de la parole qui tient à la fois de la parole de la sclérose en plaques et de la dysarthrie trémulante et trépissante de la paralysie générale.

A la vérité, les syndromes nerveux observés au cours du barbiturisme chronique ont revêtu des aspects bien différents.

Personnellement, nous décrirons un cas de pseudo-sclérose en plaques qui doit être rapprochés d'une observation bien comparable et plus ancienne de STONE.

Les troubles psychiques ont été parfaitement étudiés dans le cadre du barbiturisme chronique d'asile. On connaît les observations de CLAUDE, COLIN, DUCOSTE, PACTET, ROGUES DE FURSAC, TRENEL, TRUELLE. Tous ces auteurs ont décrit les troubles du caractère les plus fréquemment observés.

Quoiqu'il en soit, on peut constater que l'intensité des phénomènes observés est loin d'être en rapport avec la quantité de toxiques ingérés; d'où les nombreuses conceptions pathogéniques qui s'affrontent.

Certains auteurs ont insisté sur les troubles préexistants de la fonction rénale, sur le rôle de l'artérite en observant des manifestations de barbiturisme chronique chez des brightiques.

Si FREDET et FABRE ont fait du cerveau l'organe essentiellement intéressé, d'autres auteurs ont insisté sur le rôle du foie. TARDIEU, TRÉMOLIÈRES,

CAPUS, KOHN-ABREST ont écrit que les barbituriques se fixaient surtout sur le foie et ils accordent à la glande hépatique un rôle considérable dans la genèse des accidents du barbiturisme.

Notre observation apportera peut-être un argument de plus aux derniers auteurs que nous avons cités puisque nous avons noté, chez notre malade, une tare hépatique légère.

Dans l'exposé qui va suivre nous donnerons d'abord le protocole de l'observation d'une malade que nous avons eu l'occasion d'étudier avec M. Jacques BLANCHARD. Nous rappellerons ensuite, pour mémoire quelques cas déjà publiés.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter de conclusions aux problèmes pathogéniques ou thérapeutiques que posent les manifestations nerveuses au cours de l'intoxication chronique par les barbituriques, mais un malade de plus doit être un argument dans la discussion, peut-être jettera-t-il une lueur de plus sur une question délicate qui est à l'ordre du jour depuis de nombreuses années. C'est ce que nous essaierons de montrer dans ce travail.

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'une femme, M^{me} L..., âgée de 48 ans, qui entre à l'hôpital le 9 mars 1939 pour des douleurs de l'hypochondre droit : douleurs vives, lancinantes, irradiant à l'épaule droite et dans le dos. Mais d'emblée, dès le début de l'interrogatoire, on est frappé par une hébétude, une certaine indifférence.

On apprend que 3 ans 1/2 auparavant, cette femme a accusé des crises douloureuses dans l'hypochondre droit avec irradiations scapulaires. Ces crises survenaient une ou deux heures après le repas. Leur intensité était extrême. La douleur s'accompagnait de vomissements alimentaires puis bilieux, et les jours suivants, la malade présentait un léger subictère conjonctival. Les crises étaient fébriles et se répétaient à intervalles irréguliers et plus ou moins rapprochés. Par ailleurs, on ne retrouve aucun ictère franc et pas de décoloration des selles.

L'ensemble de ces troubles fit alors porter le diagnostic de cholécystite lithiasique et six mois plus

tard, après plusieurs épisodes aigus, la malade fut conduite à un chirurgien. Une intervention fut décidée et pratiquée le 22 octobre 1935.

La vésicule biliaire était petite, bourrée de calculs. Et l'on fit une cholécystectomie qui n'amena pas les résultats fonctionnels escomptés. En effet, les crises douloureuses réapparurent avec une intensité égale aux précédentes.

Les douleurs étaient plus franchement épigastriques et s'accompagnaient également de vomissements bilieux. Dans l'intervalle des poussées aiguës persistait une pesanteur sous-costale droite, un état de malaise.

Des calmants divers furent administrés au rang desquels la morphine sous diverses formes prit une place importante; il s'ensuivit quelque apaisement.

Au mois de janvier 1939, les crises réapparurent avec une remarquable intensité et la malade prit alors chaque jour un ou deux comprimés de gardénal à 10 cgr. Puis la dose fut augmentée et à son entrée à l'hôpital la malade avoue avoir absorbé au cours des trois dernières semaines de 80 cgr. à 1 gr. de gardénal chaque jour.

Telle était en résumé l'histoire clinique, on ne relevait, par ailleurs aucun antécédent bien particulier.

Dans l'enfance, il y avait eu quelques maladies éruptive bénignes, les règles étaient apparues à 14 ans, et depuis les pertes mensuelles étaient abondantes, le cycle régulier.

Mais d'emblée nous l'avons signalé, on était frappé par l'hébétude de cette femme, sa parole était lente, scandée, elle s'exprimait péniblement; il n'y avait cependant aucun trouble du raisonnement, ni du jugement, la mémoire de fixation et d'évocation était parfaitement conservée.

Avant que de faire un bilan hépato-vésiculaire on fit immédiatement un examen du système nerveux qui mit en évidence un ensemble de troubles importants.

La force musculaire segmentaire est normale au niveau des membres supérieurs, elle est légèrement diminuée aux membres inférieurs, surtout au niveau des extenseurs et principalement au niveau du pied.

Les réflexes tendineux et ostéo-périostés sont normaux aux membres supérieurs; aux membres inférieurs, les réflexes rotuliens sont très vifs, poly-cynétiques, diffusés, les réflexes achilléens et médio-plantaires sont vifs des deux côtés.

Il n'y a pas de clonus du pied ni de trépidation épileptoïde de la rotule.

On note de plus à droite un signe de Babinski, avec extension du gros orteil et phénomène de l'éventail; la manœuvre d'OPPENHEIM amène la même réaction.

A gauche, le réflexe cutané plantaire est incertain.

Par ailleurs, il n'y a pas de réflexe d'automatisme médullaire, et les réflexes cutanés abdominaux sont normaux dans les trois territoires. Le réflexe nauséeux est conservé.

L'étude de la sensibilité objective n'a pas donné de particularités très appréciables; on note une légère hyperesthésie cutanée plantaire, par ailleurs, la sensibilité aux divers modes est conservée.

Il n'y a pas de troubles génitaux et sphinctériens.

Les signes d'atteinte cérébelleuse sont absolument manifestes.

On constate une asynergie au niveau des quatre membres. Elle n'est pas exagérée par l'occlusion des paupières. On note de l'adiadococynésie et un tremblement intentionnel qu'augmentent l'effort et l'émotion.

L'examen des organes sensoriels fournit les renseignements suivants : au niveau des yeux, on trouve une inégalité pupillaire avec myosis à droite: il y a conservation des réflexes à la lumière et à la

distance, il n'y a donc pas de signe d'Argyll-Robertson.

Il n'y a pas de paralysie oculaire.

On trouve un nystagmus très net en position horizontale extrême. Le fond d'œil est normal.

Il n'y a pas, d'autre part, de troubles oculaires subjectifs en dehors d'une presbytie apparue depuis plusieurs années.

Il n'y a pas de troubles subjectifs de l'audition. Il n'y a pas de vertiges, les examens labyrinthiques n'ont malheureusement pas pu être pratiqués à ce moment; le goût n'est pas modifié.

On fait lever la malade et l'on observe alors une démarche titubante, de type ataxo-cérébelleuse, impossible sans l'appui des mains. Les jambes sont raides, il n'y a pas de steppage.

La note hépatique est donnée par le xanthelasma des paupières, la douleur assez vive réveillée par la palpation de l'hypochondre droit. Enfin le foie est volumineux, son bord inférieur est perçu à trois travers de doigts au-dessous du rebord costal sur la ligne mamelonnaire : la rate n'est ni percevable, ni palpable.

Le reste de l'examen somatique est normal, signalons cependant quelques troubles vaso-moteurs aux extrémités qui sont froides et légèrement cyanosées.

Le cœur est régulier, bien frappé. La T. A. est de 13,5/7 aux membres inférieurs, les oscillations sont d'amplitude normale et égales des deux côtés.

Par ailleurs, la température est normale, oscillant autour de 37°.

En résumé, nous sommes en présence d'une femme de 48 ans, présentant des signes d'atteinte pyramidale, associés à des signes cérébelleux.

En l'absence des commémoratifs, le diagnostic aurait sans doute erré, mais on sait l'abus du gardénal et d'autre part, la malade précise bien que les troubles de la marche et la maladresse des mouvements sont apparus et se sont intensifiés quand la dose de barbiturique a été accrue.

Aussi, plusieurs examens paracliniques sont demandés pour confirmer le diagnostic d'intoxication barbiturique qui s'ébauche.

Une ponction lombaire est faite en position couchée : la tension du liquide céphalo-rachidien est de 18 cm. au manomètre de CLAUDE : la compression des jugulaires montre l'absence de blocage. Le liquide s'écoule facilement, il est clair, eau de roche.

Il contient 0 gr. 25 d'albumine, le taux du sucre est normal : à la cellule de NAGEOTTE on note la présence d'un élément par mm³. La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le L.C.R.

Enfin, fait important, on trouve des barbituriques dans le liquide céphalo-rachidien le 10 mars.

Dans le sang, le Bordet-Wasserman est négatif, le taux d'urée est de 0 gr. 20, le taux de cholestérol est de 2 gr. 14. Les pigments biliaires sont de 28 mmgr. Il y a des traces de sels biliaires.

La numération et la formule sanguine montrent :

Hémoglobine : 95 %.

Globules rouges : 4.340.000.

Globules blancs : 4.000.

Polynucléaires : 85 %.

Eosinophiles : 0 %.

Grands mononucléaires : 2 %

Lymphocytes : 9 %.

Moyens mononucléaires : 4 %.

Dans les urines, le 10 mars, on ne trouve ni sucre, ni albumine, pas de cylindres, mais il y a une grande quantité de corps barbituriques.

L'évolution de la maladie a été marquée par une amélioration fonctionnelle rapide dès la suppression du toxique.

Dans les jours qui ont suivi on a fait une radiographie après tétraïode qui n'a montré aucune imprégnation.

On a fait également une épreuve de galactosurie provoquée qui a révélé dans les deuxième et troisième échantillons d'urine une fuite notable.

Au bout de huit jours, la marche était redevenue possible. Les réflexes étaient moins vifs aux membres inférieurs, le nystagmus persistait. Plusieurs examens d'urines décelaient encore la présence de barbituriques.

Au bout de douze jours, la maladesse avait disparu, la marche était normale, il y avait encore des traces de barbituriques dans les urines.

Parallèlement, une nouvelle ponction lombaire montrait encore des barbituriques dans le L.C.R.

Un benjoin colloïdal qui, par omission, n'avait pas été fait lors du premier examen, montrait une réaction normale :

000.002.221.000.000. (0)

Au bout de trois semaines la guérison fonctionnelle était acquise. Il n'y avait plus de barbituriques dans les urines, mais il persistait un signe de Babinski et un signe de Barré à droite.

Enfin, quelques jours après, la malade regagnait son domicile.

Un examen labyrinthique était à ce moment négatif, le syndrome cérébelleux avait complètement disparu. Il persistait cependant un réflexe cutané plantaire en extension à droite.

Le 22 avril, soit six semaines après le premier examen, le signe de Babinski persistait du côté droit, témoignant de l'atteinte pyramidale.

Discussion de l'Observation N° 1 :

Au total, cette observation nous montre un syndrome de pseudo-sclérose en plaques d'apparition récente et évoluant chez une femme qui présente par ailleurs un passé hépatique pathologique. L'examen objective cette note hépatique.

Il existe des douleurs sous-costales droites à type de pesanteur; la découverte d'une éventration au niveau de la cicatrice de laparotomie ne saurait les expliquer puisque l'hépatomégalie et les perturbations des fonctions biliaires et glycogéniques sont là pour souligner la présence d'une tare hépatique.

Il existe un syndrome neurologique de sclérose en plaques, mais son apparition chez une femme de 48 ans pourrait suffire à jeter un doute sur ce diagnostic. En fait, l'anamnèse met sur la voie : on soupçonne une intoxication barbiturique, et on l'affirme après la ponction lombaire et l'examen des urines.

L'évolution vers la guérison après la suppression du toxique a la valeur d'une contre-expérience.

Le diagnostic est désormais évident, il semble qu'aucune confusion ne soit possible.

Il restera tout au plus à discuter la pathogénie et à tenter de conclure, c'est dans ce but que nous ferons appel aux travaux de différents auteurs.

Dans l'observation que nous venons d'étudier, les troubles psychiques faisaient complètement défaut.

Mac NAUGHTON-STEWART a publié, en 1910, dans le *British Medical Journal*, les cas à peu près identiques de deux de ces malades. Nous les citerons rapidement, car ils sont assez particuliers, ici encore il s'agit de syndromes où les troubles moteurs ont tenu la première place.

OBSERVATION N° 2

« Les deux malades étaient des femmes âgées de 70 ans, et il s'est passé un intervalle de huit mois entre leurs deux observations. Chez toutes les deux, le diagnostic porté avait été celui de sénilité et le symptôme le plus saillant était l'insomnie. Le véronal fut essayé et entraîna dans les deux cas les mêmes effets.

A l'examen, l'assoupissement était évident, quoique à un faible degré. On fut frappé par une hémiplegie gauche avec paralysie évidente du bras et de la bouche. On ne pouvait pas affirmer l'atteinte de la jambe gauche. Il n'y avait pas d'aphasie et la malade pouvait ouvrir et fermer l'œil à volonté.

Dans le premier cas, j'ai revu la malade dans la soirée même et j'ai trouvé que la paralysie avait presque complètement disparu. Une légère faiblesse musculaire persistant à la main gauche, par rapport au côté droit était le seul symptôme qui resta. Le matin suivant, on trouva que celle-ci avait

également disparu. La force musculaire était identique des deux côtés.

Pour la deuxième malade je ne l'ai vue que le lendemain matin et j'ai trouvé que là aussi l'hémiplégie avait complètement disparu. C'est le fait d'avoir constaté la similitude exacte de ces deux observations qui m'oblige à conclure que le véronal était la cause même de ces hémiplégies. »

Et l'auteur de conclure :

« En effet, dans le premier cas, j'étais porté à penser que le véronal n'avait rien à faire avec l'état de la malade, je la considérais comme une hémiplégie transitoire que l'âge de la malade expliquait très bien.

Ce n'est qu'en me souvenant du premier cas, à la lumière du second que je me mis à penser au véronal comme cause déclenchante de ces hémiplégies, bien que là encore, la possibilité de coïncidence ne doive peut-être pas être complètement rejetée. »

Cette observation a le mérite d'élever deux notions :

Discussion des Observations N° 2 :

D'abord, de très faibles doses de barbituriques peuvent occasionner des accidents graves. Par ailleurs, l'âge de ces deux malades et l'évolution des

deux syndromes permettent d'invoquer dans la pathogénie le spasme artériel, l'artérite.

Tout s'est passé comme si le véronal, à dose très faible avait suffi à provoquer un ramollissement cérébral à symptomatologie d'ailleurs rapidement régressive.

Autres symptômes.

Si le mécanisme de l'action des barbituriques peut revêtir de nombreuses formes, ou tout au moins prêter encore à de nombreuses discussions, il demeure non moins vrai que les syndromes neurologiques revêtent une diversité extrême.

Dans l'impossibilité de dresser ici un véritable catalogue, nous nous contenterons de citer quelques-uns des troubles observés.

CLAUDE, LAMACHE et DAUSSY ont décrit, en 1927, un syndrome de polynévrite avec troubles trophiques.

MUSSIO-FOURNIER rapporte le cas d'une malade qui, après avoir ingéré pendant dix ans une dose journalière de véronal de 0 gr. 50 à 1 gr. au début, puis de 1 à 2 gr. présente dans les derniers mois un ensemble de symptômes à prédominance psychique et neurologique.

Il s'agissait d'un syndrome parkinsonien avec des troubles mentaux qui a disparu complètement après la suppression du médicament.

Principaux symptômes aux signes observés.

En fait, les troubles neurologiques rattachés au barbiturisme chronique sont mal systématisés et très polymorphes.

Nous avons déjà envisagé des paralysies, des polynévrites, des troubles labyrinthiques, des troubles cérébelleux, des troubles génitaux et sphinctériens, il faut encore citer, parmi les plus fréquents :

— les troubles de la parole : scandée, monotone, parfois explosive, achoppée (HERSCHMANN), parfois hésitante, bégayante, zézayante (LE GUILLANT), parfois paréto-spasmodique avec crispation très spéciale de la commissure labiale, pouvant rappeler la dysarthrie de la paralysie générale (LOGRE).

— les troubles oculaires : nystagmus (SOWDEN, 1910), ptosis, diplopie (HASSIN et WIEN), ophtalmoplégie externe (RIMBAUD), amblyopie (TERRIER).

Tous ces symptômes peuvent s'associer et donner des syndromes divers échappant à toute systématisation. Nous avons déjà cité des tableaux de sclérose en plaques, d'encéphalite léthargique, de maladie de Parkinson.

Les troubles psychiques.

De nombreux travaux en France, au cours de ces dernières années ont montré que chez certains malades les troubles psychiques pouvaient être les seuls témoins de l'intoxication chronique par les barbituriques.

En fait, on a trouvé, dans les asiles et chez les épileptiques en traitement un très vaste champ d'expérience.

Les phénomènes psychiques observés à la suite de l'administration prolongée de barbituriques sont multiples.

Signalons la jalousie, l'irritabilité, plus généralement les troubles de l'affectivité, la bradypsychie, l'ivresse, les troubles de la mémoire.

On a pu observer des syndromes assez complets :

- Syndromes délirants.
- Obtusion mentale.
- Confusion mentale avec désorientation dans le temps et l'espace, amnésie, affabulation.
- Les états maniaques.

Sur ces points, les études de LAIGNEL-LAVASTINE ont jeté un jour nouveau en schématisant les manifestations psychiques du barbiturisme chronique.

Toutes ces manifestations psychiques décrites peuvent s'associer à des syndromes neurologiques plus ou moins complexes.

Nous rappellerons à ce propos une dernière observation d'un auteur américain qui a l'intérêt de nous montrer un sujet intoxiqué chronique chez qui sont associés des troubles psychiques considérables et des troubles neurologiques plus discrets: M. A.-C. DONNEMAN, dans le « Journal of nervous and mental disease », de 1929, insiste beaucoup sur les troubles psychiques qu'entraînent l'abus des barbituriques mais il fait une large part aux syndromes proprement neurologiques.

Nous transcrivons ici le résumé d'une de ces observations très détaillée.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit d'une femme de 36 ans, suivie à l'hôpital Sainte-Elisabeth.

Elle a présenté, en 1918, une grippe violente qui aurait été suivie d'une poussée évolutive de tuberculose pulmonaire, guérie par un séjour en sanatorium.

De cette maladie, il est subsisté un état de dépression et de psychasthénie qui a entraîné un usage abusif du véronal.

Le psychisme de la malade est très atteint, elle tente plusieurs fois de se suicider. Elle est une première fois amenée à consulter pour des troubles mentaux en 1926. Les médecins constatent alors un état de confusion mentale où prédominent des troubles de la mémoire.

L'examen met en évidence des troubles de la parole, un tremblement des mains et de la langue, une exagération de réflexes tendineux. Il existe un signe de Romberg, l'étude des réflexes pupillaire suggère la possibilité d'un signe d'Argyll-Robertson.

On soupçonne une syphilis, mais le Bordet-Wasserman s'avère négatif. D'ailleurs, les signes régressent bientôt et sont un argument contre cette étiologie.

Peu de temps après sa sortie de l'hôpital, cette femme présente à nouveau des troubles psychiques. Les idées de suicide réapparaissent en même temps que s'installent anorexie et somnolence.

C'est le 4 janvier 1927 que la malade entre à l'hôpital Sainte-Elisabeth.

Elle présente des troubles de la parole qui est monotone, lente, traînante, avec des pauses fréquentes. Les mouvements sont lents, la malade est insomniaque, pleure souvent, l'anorexie persiste.

Dès le lendemain, la parole est plus rapide et cohérente, restant traînante de temps en temps.

On apprend, par l'interrogatoire, les conditions qui ont amené la malade, depuis 1918, à abuser du véronal.

Les doses habituelles de poison absorbé chaque jour variaient de 1 à 5 gr. Les troubles mentaux, l'insomnie, semblent être entretenus par cette véritable accoutumance toxique.

L'examen physique donne des résultats presque normaux. Les pupilles sont régulières et réagissent bien. Les réflexes rotuliens sont un peu paresseux. Les autres réflexes tendineux sont normaux. Il n'y

a pas de troubles sensitifs. Au poumon on note les vestiges d'une ancienne tuberculose, les autres appareils sont normaux.

Le Bordet-Wasserman est négatif, l'examen du L.C.R. est normal. On n'a pas recherché les barbituriques dans les urines.

Cependant, les troubles continus, la malade présente de la céphalée, quelques crises convulsives.

Lors d'un examen ultérieur on note un tremblement menu généralisé, une exagération des réflexes, l'absence de signes oculaires.

Progressivement les troubles disparaissent. Cependant, quelques crises convulsives se produisent encore. Le psychisme reste longtemps atteint, revenant lentement vers un état normal et, au mois de mai 1927, un examen neurologique est complètement négatif. Il reste cependant un très léger tremblement qui n'empêche pas la malade de reprendre son travail.

L'absorption de véronal a été naturellement complètement suspendue.

Et DONNEMAN termine son article en disant :

« Au cours de l'intoxication chronique par des doses importantes de barbituriques, réparties sur des jours et des semaines, si la dernière dose absorbée est plus importante, elle donne lieu à une obnubilation profonde ou à un véritable coma. Plus tard,

les symptômes neurologiques et mentaux sont susceptibles d'être plus marqués et plus tenaces que dans l'intoxication aiguë. Il peut exister simplement de la confusion mentale avec une parole incohérente, embarrassée, difficile, des troubles pupillaires, des réflexes diminués ou absents, une faiblesse musculaire et de l'incoordination.

« On a rapporté des cas de ce genre pour lesquels on avait posé le diagnostic d'encéphalite léthargique ou de sclérose en plaques (multiple sclérosis) jusqu'à ce que l'amélioration rapide du malade conduise à redresser l'erreur. »

L'observation de DONNEMAN nous montre ainsi l'existence des troubles nerveux et psychiques associés au cours d'une intoxication barbiturique chronique.

Ici, ce sont les troubles psychiques qui dominent. Dans notre observation (Observation N° 1), ce sont les troubles moteurs.

Dans les trois cas que nous avons cités, les syndromes sont différents, les quantités de toxique absorbé sont très variables.

Doses considérables chez la malade de DONNEMAN.

Petites doses chez les malades de Mac NAUGHTON-STEWART.

Doses élevées dans notre observation.

Dans les trois cas également le terrain diffère.

LE DIAGNOSTIC

Ainsi, le diagnostic de l'intoxication chronique doit incontestablement tenir compte de l'anamnèse; mais l'aveu du malade ne suffit pas puisque les susceptibilités individuelles sont extrêmement variables. D'autres critères doivent être exigés.

Chez un épileptique, par exemple, habituellement traité par le gardénal, il ne faut pas attribuer aux barbituriques des signes nerveux en rapport avec une autre affection.

L'apparition récente de *nystagmus*, de *troubles de la parole*, d'*amnésie*, doit évoquer la possibilité de barbiturisme.

Après les observations de LAIGNEL-LAVASTINE et de Georges d'HEUCQUEVILLE, on doit retenir également que l'augmentation de *l'irritabilité* et de la *viscosité des épileptiques* que *l'aggravation des troubles du caractère* sont des arguments de plus en faveur du barbiturisme.

On pourra, en outre, trouver des arguments chimiques tels que la présence en quantité importante des dérivés de la malonylurée dans les urines ou dans le L.C.R.

PAGNIEZ, PLICHET et SALLES ont trouvé des quantités importantes de barbituriques dans le produit de la ponction lombaire.

Dans notre observation, nous avons également noté des quantités importantes de toxiques dans le L.C.R. au cours d'une intoxication chronique.

Enfin et surtout, un excellent argument est constitué par l'évolution spontanée par l'amélioration après la suppression du médicament. De nombreux auteurs ont, comme nous, fait cette constatation.

LE PRONOSTIC

Le pronostic de l'intoxication chronique par les barbituriques demeure, à l'heure actuelle, bien difficile à apprécier.

Certes, on admet généralement que les signes nerveux et psychiques régressent spontanément après la suppression du toxique, mais les avis sont partagés quant à la toxicité réelle du poison et des recherches faites sur la répartition et le mode d'action des barbituriques ont abouti à des résultats contradictoires.

La plupart des auteurs admettent que la fixation se fait surtout et en abondance dans le cerveau et dans la moelle. Elle serait beaucoup plus faible dans le sang et dans la rate et presque nulle dans le foie et dans les reins.

Ainsi FREDET et FABRE pensent que le poison exerce une faible action sur le foie,

Au contraire, d'après les travaux de KOHN-ABBREST, CAPUS, M^{lle} VILLARD, TRÉMOLLIÈRES et TARDIEU, la localisation serait prédominante dans le cerveau et dans le foie.

Il est possible que les doses faibles se fixent électivement sur le foie, tandis que les doses fortes surtout si elles sont introduites dans le sang circulant se fixent avant tout sur le système nerveux.

D'une façon générale, les cliniciens tendent à admettre une certaine accumulation de doses, mais là encore, l'unanimité n'est pas faite puisque KOHN-ABBREST constate au contraire la rapide disparition des barbituriques de l'organisme et il en déduit que l'intoxication chronique n'est pas provoquée par une accumulation du produit, mais par une « dégradation lente des organes qui diminue la résistance vis-à-vis des dérivés barbituriques ». Ainsi, loin de s'accumuler seraient-ils détruits rapidement.

Les lésions anatomiques et histologiques des différents viscères ont été bien étudiées au cours de l'intoxication aiguë.

PIÉTRI, TRÉMOLIÈRES, TARDIEU, ont donné des comptes-rendus fort intéressants, mais ici encore les avis sont très partagés surtout en ce qui concerne l'intoxication chronique.

La gravité réelle du barbiturisme chronique est fort discutée. Certains insistent sur l'accoutumance,

sur le peu de lésions anatomiques véritables, d'autres opposent des troubles fonctionnels durables de différentes fonctions (hépatiques en particulier).

Sur ce point, malheureusement, notre malade (obs. 1), n'apporte pas de lumière nouvelle puisque, en particulier, nous n'avons pas pu trouver les traces des études de la fonction hépatique, qui avaient très probablement été faites avant l'intervention chirurgicale.

Nous retiendrons donc au chapitre du Pronostic en général, la régression habituelle des signes nerveux et l'importance du terrain, son aggravation possible et les notions de susceptibilité individuelle et d'accoutumance, encore que ces données soient fort discutées.



LE TRAITEMENT

Le traitement des manifestations nerveuses de l'intoxication chronique se résume en fait à la suppression des toxiques.

Cette thérapeutique a suffi pour obtenir la guérison des malades dont nous avons étudié les observations. En pratique le sevrage se fait sans accident, même chez les toxicomanes, si l'on omet quelques troubles passagers.

On n'a pu tenter de recourir aux mêmes agents thérapeutiques qu'au cours des intoxications aiguës.

Cependant, l'antagonisme classique de la strychnine et des barbituriques semble perdre sa valeur et son intérêt dans l'intoxication chronique; de même, l'administration de coramine (diéthylamide de l'acide pyridine B-carbonique) n'a pas été suivie de résultats tangibles.

En fait, actuellement, la seule mesure indispensable et indiscutable est la suppression du poison.

Par ailleurs, le domaine de la thérapeutique active se limite à un seul point important : la prophylaxie du barbiturisme chronique.

PROPHYLAXIE DU BARBITURISME CHRONIQUE

Au point de vue légal des mesures prophylactiques ont été prises lors de la réglementation de la vente des barbituriques, et le problème devient maintenant principalement médical.

Il se pose avec toute son acuité pour les affections dont le traitement est précisément constitué par l'administration quotidienne des dérivés de la malonylurée. Nous faisons en particulier allusion à l'épilepsie.

Ce problème a été parfaitement posé par LAIGNEL-LAVASTINE et Georges d'HEUCQUEVILLE dans une publication de janvier 1938.

Ces auteurs ont étudié les cas de trente-cinq épileptiques et ont dressé des tableaux démonstratifs récapitulants leurs observations.

Leur conclusions se résument à ce qui suit :

Pour éviter les accidents du barbiturisme chronique, il faut tendre à abaisser la dose de gardénal

administrée à un chiffre minimum : chiffre auquel les accès convulsifs ne sont pas plus fréquents. On associera en échange à la médication barbiturique : bromures et borotartrates.

Il semble incontestable que c'est là le principe même de toute prophylaxie.

Donner la dose de toxique minima, qui suffit à chaque malade en tâtant sa susceptibilité.

Adjoindre d'autres médicaments complémentaires.

En équilibrant ainsi judicieusement la thérapeutique, en guettant l'apparition des premiers signes d'intoxication, on tirera le bénéfice maximum de la médication barbiturique sans encourir les risques que comporte son emploi excessif et prolongé.

CONCLUSIONS

Les manifestations nerveuses et les accidents psychiques au cours du barbiturisme chronique sont bien une réalité.

Chez le malade dont nous avons présenté l'observation, l'on était en présence d'un tableau clinique de sclérose en plaques.

L'aveu du gardénalisme a pu orienter le diagnostic et le rôle du barbiturique a été parfaitement mis en évidence par la découverte du toxique dans les urines et dans le liquide céphalo-rachidien.

L'amélioration clinique du syndrome évoluant parallèlement à la disparition du toxique de l'organisme, a présenté la valeur d'une contre-expérience. Ainsi, notre malade présentait bien un syndrome nerveux dû au barbiturisme chronique, étant donné la rareté de telles observations complètes, nous avons jugé utile de publier celle-ci.

De l'étude de ce cas, nous ne pouvons tirer aucune lumière nouvelle concernant la pathogénie et

l'étiologie des accidents. Retenons cependant deux points que met en évidence l'examen de notre malade.

D'abord, elle s'est soumise à des doses répétées et élevées de gardénal.

Ce fait est banal, il constitue la règle générale, en dehors des cas plus rares de quelques sujets particulièrement susceptibles ou intolérants qui ont présenté des accidents à la suite de très petites doses répétées.

Deuxième point : Notre malade présentait une tare hépatique. Au cours de ce travail, nous avons montré que nous ne pouvions pas apprécier le rôle exact de la note hépatique dans la pathogénie du syndrome nerveux que nous avons observé ; mais nous tenons à insister sur ce fait auquel plusieurs auteurs, nous l'avons signalé, attribuent une grande importance.

Au point de vue prophylactique, nous avons insisté sur la nécessité de surveiller les malades livrés à un traitement prolongé par les barbituriques.

Il ne faut pas s'attendre à trouver des syndromes nerveux très complets, tels que ceux auxquels nous avons fait allusion chemin faisant, ce sont des raretés. Il faut par contre dépister quelques troubles nouvellement apparus, discrets, fugaces, puis il faut songer à la possibilité de gardénalisme.

Soulever cette hypothèse conduira à supprimer la médication barbiturique et à instituer utilement une médication de remplacement. Ne pas y songer et continuer à administrer le gardénal à des doses trop élevées et mal supportées, ce serait aller vers l'aggravation des troubles notés, et peut-être vers l'apparition d'un syndrome alarmant, plus complexe, tel que celui que nous avons observé.

Vu :
Le Doyen,
BAUDOUIN.

Vu :
Le Président,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- CLAUDE, LAMACHE et DAUSSY. — Troubles nerveux et trophiques d'origine barbiturique. *Encéphale*, juin 1927.
- G. DHERS. — Comment on pourrait, très simplement, empêcher les suicides par les barbituriques. *Journal des Praticiens*, 19 mai 1934.
- A.-C. DONNEMAN. — Nervous and mental reactions to veronal with report of a case of chronic veronal Poisoning. *Journal of Nervous and mental diseases*, 1929, p. 33.
- Charles FLANDIN, JOLY et Jean BERNARD. — Intoxication par le somnifène.
- FLEISCHER. — Springende pupille bei vernal vergiftungen. *Deutsche Med. Wehnschr.* 47, 630, 1920.
- FREMEL et HERSCHMANN. — Sur l'étude des troubles cérébelleux et vestibulaires dans l'intoxication par le véronal et le luminal. Contribu-

tion à l'étude des psychoses véronaliques. *Méd. K. Berlin*, 1921.

LE GUILLANT. — La toxicomanie barbiturique. Thèse Paris, 1930

HASSIN (B.) and WIEN (M.-S). — Case of Acute Veronal Poisoning, simulating Epidemic encephalitis lethargica. *J.A.M.A.* 75, 671, 1920.

HEUYER et LE GUILLANT. — De quelques toxicomanies nouvelles. *Hygiène mentale* XXV n° 3, p. 65 à 90. Mars 1930. Le barbiturisme chronique. Toxicomanie de remplacement, considérations médico-légales. *Ann. de Méd. légale*, juin 1929.

LAIGNEL-LAVASTINE, GALLOT, M^{me} HECTOR. — Intoxication grave par le dial, guérie par la strychnine à haute dose et compliquée d'abcès du poumon. *Soc. Méd. Hôp.*, 1937, n° 23, 25 juin.

LAIGNEL-LAVASTINE et G. D'HEUCQUEVILE. — Les différentes tonalités affectives des épileptiques traités. *Ann. Méd. Psyc.*, XCI, t. 2, n° 2, p. 196 à 204.

— Statistiques du service de psychiatrie d'urgence de la Pitié. *Ann. Méd. Psyc.*, XCIV, t. 1, n° 3, mars 1936.

— Barbiturisme chronique d'asile. Barbiturisme aigu d'hôpital et toxicomanie barbiturique. *La Clinique*, janvier 1938, n° 297, p. 2.

LOGRE. — L'intoxication barbiturique. *Bull. S.M.H.*, 1933, 26 août, n° 33, p. 456.

MAC LEOD. E. — Acute veronal poisoning simulating lethargic encephalitis. *Med. Rec.*, 98, 985, 1920.

MAC NAUGHTON STEWART. — Empoisonnement par le véronal. *British Medical Journal*, 12 août 1910.

MAILLARD G., M^{lle} JAMMET. — Plusieurs cas d'anémie observée au cours du traitement de longue durée chez des épileptiques. *Paris Médical*, 1937, p. 315 à 327, 25 oct.

MAILLARD G. et F. LÉVY et A. FIEHRER. — Les éruptions dues aux barbituriques, en particulier au cours du traitement des épilepsies. Considérations sur l'intoxication barbiturique. *Monde Médical*, 1933, p. 74 à 85, 1^{er} fév.

MUSSIO-FOURNIER, GARCIA AUSST et ARRIBELTZ. — Syndromes parkinsoniens et troubles mentaux dans un cas d'intoxication chronique par le véronal. Disparition complète des symptômes nerveux et mentaux par la suppression de l'hypnotique. *Soc. Méd. Hôp.*, 13 nov. 1931.

PAGNIEZ, PLICHET et SALLES. — A propos du traitement de l'intoxication par les barbituriques. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1933, p. 1451.

RIMBAUD L. et M^{lle} SENTIS. — *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, juin 1920.

RÖMER C. — Pupillen veränderung bei der veronal vergiftung. *Deutsche Med. Wehnschr.*, 45, 1305, 1919.

SERINCE Ph. — Le coma barbiturique et son traitement. *Gaz. des Hôp.*, 11 mai 1935, n° 38.

STONE C. W. — Barbitol poisoning simulating multiple sclerosis. *Ohio State Med. Journ.*, 23, 132, 133, féb. 1927.

TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. *Thèse*, Paris, 1924.

VALLON C., BESSIÈRE R. — Le véronalisme. *L'encéphale*, 245-261, 1913.

ZWILLINGER-TROTOT. — *Gaz. des Hôp.*, 27 janv. 1937.

Imprimerie 7 bis, Rue des Suisses, Paris
